

Série 1

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

N° 663

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES

SUR L'ACTION

ANTIFERMENTATIVE ET MICROBICIDE

DE

L'ANTIPYRINE

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le Mercredi 13 Janvier 1892

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Fernand VISBECQ

Né à Paris le 26 octobre 1868.



LYON

IMPRIMERIE ADMINISTRATIVE ALRICY ET FAUQUE

Passage Coste, 5, cours Lafayette

Janvier 1892

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES
SUR L'ACTION
ANTIFERMENTATIVE ET MICROBICIDE
DE
L'ANTIPYRINE

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le Mercredi 13 Janvier 1892

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Fernand VISBECQ

Né à Paris le 26 octobre 1868.



LYON
IMPRIMERIE ADMINISTRATIVE ALRICY ET FAUQUE
Passage Coste, 5, cours Lafayette

—
Janvier 1892

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. LORTET DOYEN.
GAYET. ASSESSEURS.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. DESGRANGES, PAULET, BOUCHACOURT, CHAUVEAU, GLÉNARD.

PROFESSEURS

Cliniques médicales.	MM. LÉPINE.
	BONDET.
Cliniques chirurgicales.	OLLIER.
	X.
Clinique obstétricale et Accouchements	FOCHIER.
Clinique ophtalmologique.	GAYET.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	GAILLETON.
Clinique des maladies mentales.	PIERRET.
Physique médicale	MONOYER.
Chimie médicale et pharmaceutique	HUGOUNENQ.
Chimie organique et Toxicologie	CAZENEUVE.
Matière Médicale et Botanique.	FLORENCE.
Zoologie et Anatomie comparée	LORTET.
Anatomie.	TESTUT.
Anatomie générale et Histologie	RENAUT.
Physiologie.	MORAT.
Pathologie interne	J. TEISSIER.
Pathologie externe	BERNE.
Pathologie et Thérapeutique générales	MAYET.
Anatomie pathologique	TRIPPIER (RAYMOND).
Médecine opératoire	PONCET.
Médecine expérimentale et comparée	ARLOING.
Médecine légale	LACASSAGNE.
Hygiène	ROLLET.
Thérapeutique.	SOULIER.
Pharmacie	CROLAS.

PROFESSEUR ADJOINT

Clinique des Maladies des Femmes M. LAROYENNE.

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Clinique des Maladies des Enfants MM. PERRET, agrégé
Acouchements.. . . . POULLET, —
Botanique BEAUVISAGE, —

AGRÉGÉS

MM. AUGAGNEUR	MM. DIDELOT	MM. LINOSSIER	MM. RODET	M. WEILL
BARD	GANGOLPHE	PERRET	ROQUE	
BEAUVISAGE	JABOULAY	POLLOSSON	SABATIER	
CHANDELUX	LANNOIS	POULLET	VIALLETON	

M. ÉTIÉVANT, Secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. CAZENEUVE, président ; M. SOULIER, assesseur ; MM. RODET et LANNOIS, agrégés.

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les Dissertations qui lui sont présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MES GRANDS PARENTS

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

AUX DOCTEURS EYBERT ET LE MITOUARD

MES EXCELLENTS AMIS ET CAMARADES DE PROMOTION

A MES AMIS

CAMILLE PERRIÈRE

ET LES DOCTEURS SONREL ET LE FRANÇOIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. CAZENEUVE

PROFESSEUR DE CHIMIE ORGANIQUE ET DE TOXICOLOGIE

A MON MAÎTRE

M. TEISSIER

PROFESSEUR DE PATHOLOGIE INTERNE

A MON MAÎTRE

M. LÉPINE

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

PROFESSEUR DE CLINIQUE MÉDICALE

A M. LE MÉDECIN MAJOR MANQUAT

RÉPÉTITEUR A L'ÉCOLE DU SERVICE DE SANTÉ MILITAIRE

A MES MAÎTRES

DE L'ÉCOLE DU SERVICE DE SANTÉ MILITAIRE

PRÉFACE

L'idée première de notre travail revient à M. le Médecin-Major Manquat, répétiteur à l'École du Service de Santé Militaire; l'étude du pouvoir antiseptique de l'antipyrine ne devait être tout d'abord qu'un chapitre d'un Essai sur certains emplois de ce médicament, mais ce point nous ayant intéressé, nous nous y sommes attaché particulièrement et en avons fait le sujet même de notre thèse inaugurale. Durant tout le temps que nous avons consacré à ce travail, M. Manquat nous a prodigué ses conseils, si pleins d'expérience, ce dont nous lui sommes très reconnaissant.

M. le professeur Cazeneuve a très généreusement mis à notre disposition les ressources de son laboratoire; maintes fois nous avons eu recours à son savoir et toujours il a répondu à notre appel avec la

même obligeance. Non content de nous avoir tant aidé, il a bien voulu nous faire l'honneur d'être notre président; de si grandes marques d'intérêt nous ont profondément attaché à ce maître.

Nous remercions vivement M. le professeur agrégé Rodet qui a bien voulu nous initier lui-même à la pratique de la bactériologie; M. Rodet nous a été également d'un grand secours pour tous les renseignements dont nous avons besoin pour la partie de notre thèse concernant les microbes pathogènes et l'infection.

A M. le professeur agrégé Clément, nous devons les observations cliniques qui figurent à la fin de notre dernier chapitre, nous le prions pour ce fait de croire à notre profonde gratitude.

Enfin, il nous reste un devoir à remplir, devoir des plus agréables, du reste: nous avons été l'élève de M. le professeur Teissier, et à ce titre, nous le prions de bien vouloir nous ajouter à la liste déjà longue de ceux qu'il a formés à son école, et dont il s'est fait des serviteurs dévoués.

INTRODUCTION

EXPOSÉ DE LA QUESTION

Knorr découvrit l'antipyrine en 1883, à Erlangen, en faisant agir l'iodure de méthyle sur le produit de la condensation de la phénylhydrazine et de l'éther acétylacétique. Nous extrayons du Dictionnaire de Wurtz (2^e suppl., 5^e fasc., page 347) quelques lignes indiquant la manière dont se prépare le corps que nous avons étudié : « 100 grammes de phénylhydrazine sont ajoutés à 125 grammes d'éther acétylacétique ; on sépare l'eau qui se forme et on chauffe pendant deux heures au bain-marie le produit de la condensation, jusqu'à ce qu'une prise d'essai se solidifie complètement quand on la verse dans l'éther. La masse, encore chaude et fluide, est ensuite versée dans un peu d'éther, avec lequel on la triture ; elle lui cède une matière colorante ; la

« masse cristalline et blanche est ensuite lavée à
« l'éther et séchée à 100°. Le rendement est pour
« ainsi dire quantitatif et le corps obtenu est pur.....
« C'est ce produit $C^{10} H^{10} Az^2 O$ que M. Knorr ap-
« pela successivement *méthyloxyquinizine* et *phenyl-*
« *méthylpyrazolone* et qui, traité par l'iodure de
« méthyle, se transforme en antipyrine. » Mais, par
suite de travaux postérieurs, Knorr est arrivé à
cette conclusion que le produit de la condensation de
la phénylhydrazine et de l'éther acétylacétique serait
la phénylméthylpyrazolone et l'antipyrine la *phé-*
nyldiméthylpyrazolone.

Cette substance se présente sous l'aspect de belles
lamelles incolores ou de cristaux clinorhombiques.
Elle fond à 115°, est très soluble dans l'eau et le chlo-
roforme, peu dans l'éther. Avec le chlorure ferrique
elle donne une coloration rouge intense, avec
l'acide nitreux une coloration d'un bleu vert, avec
l'acide nitrique une coloration rouge pourpre. *C'est*
une base qui se dissout dans presque tous les acides
minéraux; nous reviendrons sur cette particularité
importante dans un des chapitres suivants.

Telles sont, en quelques mots, les principales pro-
priétés de l'antipyrine que nous avons cru utile de
rappeler au commencement de notre travail.

Quelque temps après la découverte de Knorr, en
1884, Filhene (1) attira l'attention sur le pouvoir anti-
thermique de la nouvelle substance. Selon lui, elle a,
comme la kairine, une action rapide, mais elle a sur

(1) *Zeitschrift, f. Klin. Méd. Heft. 6. 1884.*

ce produit l'avantage d'une efficacité plus durable. A côté du mémoire de Filhene, nous devons citer les articles de Guttmann (1), de May (2), de Rank (2), de Tillmanns (3), qui tous s'accordent à reconnaître à l'antipyrine une action puissante sur la température des fébricitants. On peut, disent-ils, obtenir avec une dose unique de 4 grammes, un abaissement de 2, 3 et même 4 degrés pendant la troisième heure qui suit l'administration du médicament. Cet effet dure, selon eux, environ sept ou huit heures. Les premiers travaux sur l'antipyrine, ont donc été faits en Allemagne comme sa découverte et sa préparation. En 1884, Huchard (5), en France, en fit une étude très complète; il attire surtout l'attention sur son pouvoir antithermique, et à ce propos il avance ce fait que l'abaissement de la température est lent, mais qu'il dure de 18 à 20 heures, le pouls suit selon lui, une marche parallèle à la température. Donc, à part quelques divergences dans le détail, tous les auteurs qui s'occupent de la question admettent bien une action antithermique réelle et puissante.

Cela fait, on passa à l'étude *pharmacodynamique*, étude qui porta surtout sur l'action sur le système nerveux. Nous trouvons, en 1884, après les travaux précédemment cités, ceux de Demme; cet auteur, avec des doses de 0 gr. 03 chez la grenouille et 0 gr. 5

(1) *Berlin. Klin. Woch.* N° 20 et *Société de Méd. de Berlin*, 14 juillet 1884.

(2) *Deutsche, Klin. Woch.* N° 14.

(3) *Soc. de Méd. de Berlin*, 14 juillet 1884.

(4) *Union Médicale*, 1884. N°s 169 à 172.

chez le lapin, obtient des effets absolument analogues chez ces deux espèces d'animaux ; il constatait en premier lieu une excitation des appareils centraux, cerveau, bulbe, moëlle allongée, à laquelle faisait bientôt suite une paralysie très marquée. La même année, M. Bouchard fit à des animaux des injections intra-veineuses avec une solution d'antipyrine ; il observa à la suite de ces manœuvres une rigidité en tout semblable à un état cataleptique ; restait à déterminer à quoi était dû cet état particulier, c'est ce qu'il fit en opérant de la façon suivante : si, chez un animal injecté, on sectionne le nerf sciatique et le nerf crural, le membre énervé échappe à la rigidité, ce qui est la preuve que ce phénomène est sous la dépendance du système nerveux.

Nous citerons enfin un troisième expérimentateur, Coppola (1), qui fit des injections hypodermiques et remarqua une diminution très notable de la sensibilité au toucher des points où se pratiquaient des injections. A la suite de ces faits expérimentaux, M. le professeur Lépine (2), en 1886, essaya l'antipyrine chez les tabétiques dans le but de calmer leurs douleurs ; il en retira de très bons effets, tout en observant quelques contre-indications d'importance secondaire. C'est du reste la première communication qui soit faite sur ce sujet. Les propriétés analgésiques de l'antipyrine étaient prouvées, elles avaient de plus reçu une première application. Pour bien montrer l'état de choses à

(1) *Archives italiennes de biologie de 1884.*

(2) *Lyon médical*, 15 août 1886. *De l'antipyrine considérée comme médicament nervein.*

ce moment, nous ne pouvons mieux faire, croyons-nous que de citer les propres lignes écrites par le professeur Lépine à ce propos. « Jusqu'en 1886-87, l'antipyrine « n'avait été employée que comme antipyrétique, « mais après ma note publiée en 1886, et surtout « après la communication de G. Sée à l'Institut, qui « eut un si légitime retentissement, et les publications « de MM. Dujardin-Beaumetz, Eloy, Mendel, etc., « l'antipyrine a rapidement pris une grande place « dans la thérapeutique de la douleur et de diverses « affections nerveuses, où elle agit comme nervin, « c'est-à-dire sédatif. » (1).

De très nombreuses maladies furent, en effet, traitées alors par l'antipyrine et parmi elles, la chorée, l'épilepsie, le mal de mer, la polyurie, l'enurèse nocturne (Perret), le diabète furent heureusement combattus. G. Sée l'administra dans les névralgies, le surmenage scolaire; Huchard la donne dans la pseudo-angine de poitrine et obtient de très bons effets, cette affection étant d'origine essentiellement nerveuse; au contraire, dans l'angine de poitrine véritable, les résultats sont médiocres, l'affection dépendant plutôt d'un état particulier du cœur. Laborderie a des succès dans le traitement de la coqueluche; du Cazal en obtient également dans le goître exophtalmique.

Telles sont les expériences et les observations cliniques relatives à l'antipyrine comme médicament nervin.

(1) Lépine, *loc. cit.* *Archives de médecine expérimentale*, 1^{er} janvier 1890.

A côté de l'action sur le système nerveux, on a recherché également l'action sur la nutrition. Cette action a été particulièrement bien étudiée par Ch. Robin (1) et nous citerons les conclusions de son travail : 1° il y a toujours, ou du moins très souvent, diminution de la quantité d'urine rendue en 24 heures après l'administration de l'antipyrine (Dubousquet-Laborderie, Casimir, Bondet sont d'un avis contraire). 2° Il y a également diminution des matériaux solides de l'urine et augmentation de l'acide urique. Tel n'est pas l'avis de MM. Crolas et Hugounenq (2), ni de M. Cazeneuve (3), qui ont vu dans leurs expériences l'urée augmenter sans, du reste, avoir pour cela une augmentation de l'azote total. Chittenden et Adams (4) avaient, paraît-il, constaté également une diminution d'urée et d'acide urique. Comme on voit, les opinions des auteurs sont très divergentes à ce sujet, et le mieux est de conclure avec le professeur Lépine (5) ainsi qu'il suit : « 1° Presque toujours, à dose modérée, « l'antipyrine diminue l'azote total et surtout l'urée, « augmentant ainsi les matières extractives ; 2° que « toutefois, pour l'acide urique, les résultats sont « variables ; 3° à doses fortes, elle peut augmenter « l'azote total. »

Donc, jusqu'ici, nous avons de l'antipyrine deux

(1) Ch. Robin, *Communication. Comptes rendus de l'Académie de médecine*, 6 décembre 1887.

(2) *Lyon médical*, 3 mars 1889.

(3) *Lyon médical*, 1889.

(4) *Zeitschrift f. Biologie Bd XXV*, p. 507.

(5) Lépine, *Loc. cit. Arch. de Méd. Expér.*, 1890.

propriétés nettement démontrées, elle est antithermique et analgésique ; si ces deux actions peuvent expliquer les résultats heureux obtenus dans les affections nombreuses citées plus haut, il est certainement toute une catégorie de maladies où les explications basées sur ces deux pouvoirs restent en défaut ; ce sont les maladies infectieuses. Dès 1885, Masius (1), en Belgique, signale les bons effets de l'antipyrine dans le rhumatisme ; puis vient une communication importante de M. Clément (2), de Lyon, en 1886 ; citons l'article de Davis (3), qui précède de quelques jours la communication de G. Sée (4), en 1887 ; les conclusions données dans le travail de ce dernier auteur résument très bien toutes les opinions des auteurs cités plus haut : « l'antipyrine a une « action très marquée, surtout dans les formes apy- « rétiques, subaiguës ; de plus, elle est formellement « indiquée dans les cas d'asthénie cardiaque où le sa- « licylate de soude, agissant comme dépresseur, « serait nuisible. » De nombreuses observations de Tullio, de Bäumlér, de Berlin, de Secrétan, de Lenhartz, de Bernheim viennent s'ajouter à ce dire et le confirmer. L'antipyrine paraît donc exercer une action en quelque sorte spécifique sur le rhumatisme, car elle agit particulièrement dans les cas subaigus où, par conséquent, ses actions antithermique et anti-

(1) Masius, *Bull. de l'Ac. de Méd. de Belgique*, xix, n° 1, 1885.

(2) Clément, *Mémoire lu à la Soc. des Scienc. médicales*, 1886.

(3) Davis, *Antipyrine in rheumatism. Journal of Americ. Assoc.*, 2 juillet 1887.

(4) G. Sée, *Communicat. à l'Acad. de Méd.*, 6 septembre 1887.

pyrétique sont peu mises à contribution. La pneumonie, d'autre part, aurait été, dans bien des cas, sinon arrêtée dans sa marche, du moins profondément modifiée selon M. Clément; il est vrai d'ajouter que Huchard a reconnu à l'antipyrine une action *décongestive* sur les organes de la respiration. L'érysipèle, maladie nettement infectieuse, dont les lésions sont visibles, tangibles, a été plus d'une fois jugulé, selon l'expression de M. Clément; des observations relatives à ce sujet seront rapportées dans un des chapitres suivants.

Evidemment, ni le pouvoir antipyrétique, ni le pouvoir analgésique de l'antipyrine ne peuvent expliquer ces faits; il fallait chercher si elle n'avait pas un autre mode d'action, si, par exemple, l'antipyrine n'agirait pas d'une manière directe ou indirecte sur l'agent infectieux, ce qui, du reste, paraît être l'opinion de MM. Bouchard, Verneuil, Dujardin-Beaumetz, etc... Pour résoudre le problème, nous avons cherché expérimentalement quelle pouvait être l'action de l'antipyrine : 1° sur les ferments vivants; 2° sur les ferments solubles; 3° sur les agents de la putréfaction; 4° sur certains microbes pathogènes; 5° sur l'infection; enfin nous avons terminé ce travail par l'exposé de certains résultats cliniques donnés par l'antipyrine employée à titre d'antiseptique.

CHAPITRE I

ACTION DE L'ANTIPYRINE SUR LES FERMENTS VIVANTS

PARAGRAPHE I

ACTION SUR LA FERMENTATION ALCOLIQUE

Travaux antérieurs. — Parmi les expériences faites sur l'antipyrine, nous n'en avons trouvé qu'une ayant trait aux fermentations, elle fut faite par MM. Brouardel et Loye, en 1885 (1), et porta sur la fermentation alcoolique. Ces expérimentateurs s'attachèrent à constater simplement la marche normale de la fermentation et les troubles apportés par l'addition d'une certaine quantité d'antipyrine. L'observation des faits fut relevée au moyen de l'appareil de Regnard et voici les résultats obtenus, résultats que

(1) *Comptes rendus de la Soc. de biologie*, 1885.

M. Brouardel rappela en 1887 au cours d'une discussion à l'Académie (1) : la courbe donnée par l'appareil de Regnard dans la fermentation alcoolique indique d'abord un certain temps perdu, puis une ascension brusque et enfin un maximum. Or, une simple addition de 1/1000 d'antipyrine augmente légèrement la durée du temps perdu et rend moins rapide la courbe ascensionnelle. A 2,5 pour 1000, le temps perdu est plus long et la courbe d'ascension n'atteint que les $\frac{2}{3}$ de la hauteur normale. Enfin, à la dose de 5 pour 1000, la durée du temps perdu est encore plus grande et la courbe moins élevée. De tout ceci, on ne peut tirer de déductions que sur les changements apportés dans la marche de la fermentation et l'on doit se borner à dire que le ralentissement est d'autant plus marqué que la dose d'antipyrine ajoutée est plus forte. N'ayant pas à notre disposition l'appareil de Regnard, nos recherches ont porté surtout sur la quantité de produit formé, côté laissé absolument dans l'ombre dans l'expérience de MM. Brouardel et Loye. Néanmoins, dans un cas cité plus loin, la simple observation des phénomènes physiques a pu nous permettre de nous rendre compte de la marche, au moins approximativement.

Nous avons tenté deux expériences sur le ferment de la levure de bière ; la première ne put nous donner des indications absolues, car elle ne réussit pas pleinement et cela pour des raisons que nous donnerons dans le courant de ce chapitre ; cependant, cer-

(1) *Bulletin de l'Acad. de méd.*, 1887.

taines déductions pouvant en être tirées, nous ne croyons pas devoir la passer sous silence ; la seconde expérience fut menée à bonne fin tout à fait, elle sera décrite en détail.

A. *Première expérience.* — Dans cette expérience, nous primes, comme milieu de culture le liquide employé autrefois par Pasteur pour démontrer l'existence même du microorganisme de la fermentation alcoolique. Renseignement pris à l'article Fermentation du Dictionnaire de Wurtz, voici quelle doit être sa composition :

Sucre candi pur.....	10 gr.
Eau distillée.....	100 gr.
Cendres de 15 gr. de levure de bière.....	
Tartrate d'ammoniaque.....	0 gr. 1

Les cendres employées pour la préparation de ce liquide résultèrent de la calcination au creuset d'une levure de bière prise dans le commerce chez un brasseur de la ville. La quantité de liquide nécessaire fut placée dans de grands ballons et soumise à l'ébullition ; puis les ballons furent bouchés avec des tampons d'ouate. Nous n'avions pas en faisant cette manœuvre la prétention de stériliser nos ballons ; nous avons simplement pour but de tuer, sinon les spores, du moins les microorganismes qui pouvaient s'y trouver et gêner par leur présence le développement du ferment alcoolique.

Quinze ballons reçurent chacun 100 cc. de liquide

Pasteur. Trois servirent de témoins et ne reçurent pas d'antipyrine ; trois autres reçurent 50 cc. d'une solution à 10 pour 100, soit 5 grammes d'antipyrine ; trois autres 5 cc. de la même solution, soit 0 gr. 5 d'antipyrine ; trois autres 10 gouttes de la même solution, soit 0 gr. 05 d'antipyrine ; enfin, les trois derniers reçurent 10 gouttes d'une solution à 1 pour 100, soit 0 gr. 005 de la substance à expérimenter. Nous avons ainsi de série en série des doses de dix en dix fois moins fortes.

A tous ces ballons, il fut ajouté une quantité d'eau distillée telle que la dilution fut la même partout, en sorte que le contenu total était uniforme pour tous les ballons et égal à 150 cc. Ce détail d'opération qui se retrouve dans toutes nos expériences sur les fermentations a sa raison d'être, car en agissant ainsi nous mettions le ferment en présence de milieux sensiblement analogues : sans cela, en effet, les ballons les plus chargés en antipyrine contenaient 150 cc. de liquide et les moins chargés 100 cc. : des résultats différents auraient pu être mis sur le compte de ces divergences dans les milieux employés.

Les ballons furent tousensemencés avec la levure de bière qui avait déjà fourni les cendres du liquide Pasteur ; il en fut pris environ la grosseur d'un pois pour chaque ballon, cette quantité de ferment n'était qu'approximativement égale pour chaque récipient, c'est là une faute que nous reconnaissons et qui fut évitée dans les expériences suivantes ; on sait, en effet, que, très souvent, l'intensité d'une culture est en rapport direct avec la quantité de germeensemencé.

Ainsi préparés, les ballons furent portés à l'étuve sèche et soumis à une température régulière de 30°. Le liquide présentait au début de l'expérience une teinte légèrement jaunâtre, mais il était limpide.

Vingt-quatre heures après la mise à l'étuve, un trouble net se manifestait dans les ballons témoins. Parmi les ballons pourvus d'antipyrine, les séries contenant 0 gr. 50 — 0 gr. 05 — 0 gr. 005 de cette substance présentaient un léger louche et même il y avait une gradation en rapport indirect avec la quantité de substance expérimentée. Tout autre était l'aspect des ballons contenant 5 gr. d'antipyrine : ils étaient restés aussi limpides qu'au commencement.

Quarante-huit heures plus tard, ces mêmes ballons avaient encore leur transparence, tandis que tous les autres étaient absolument troubles.

Ce n'est que deux jours après, soit cinq jours depuis le début de l'expérience que le dosage de l'alcool fut essayé; il est à noter avant tout que les ballons étaient exactement dans l'état décrit précédemment : savoir, très troubles, sauf ceux contenant 5 gr. d'antipyrine. Malheureusement, nous ne trouvâmes pas trace d'alcool même dans les ballons témoins. Nous pensons pouvoir donner à ce fait l'explication suivante : par suite de la mauvaise qualité de la levure employée, certains ferments tels que le ferment lactique avaient probablement été introduits dans les milieux de culture ; étant en plus grande quantité, ce ferment lactique l'aura emporté sur le ferment alcoolique et aura évincé ce dernier. A l'appui de cette explication

vient l'examen microscopique des cultures obtenues qui présentent de rares globules de levure de bière et à côté d'eux des amas de particules grisâtres ressemblant en tous points au ferment lactique.

Malgré ce résultat, cette première expérience nous autorise d'ores et déjà à affirmer : 1° que l'antipyrine a retardé notoirement la fermentation produite, quelle qu'en soit la nature, puisque, le deuxième jour, les ballons témoins étaient franchement troubles, tandis que les autres étaient à peine louches ; 2° qu'elle a, au moins en apparence, suspendu l'action du ferment dans les ballons les plus chargés d'antipyrine, puisque le liquide de ces derniers est resté clair jusqu'à la fin.

Il y en avait là plus qu'il n'en fallait pour nous décider à tenter une nouvelle expérience.

B. Deuxième expérience. — Cette deuxième expérience est de beaucoup plus concluante que la première ; la fermentation alcoolique se développa cette fois très nettement, et même avec une certaine intensité, le dosage de l'alcool put être fait dans chaque ballon pris à part comme on le verra par la suite.

Il nous fallait, cette fois, éviter différentes causes d'erreur que nous avons laissé subsister dans l'expérience précédente, et nous mettre dans des conditions plus favorables pour le développement du ferment ensemencé. En un mot, nous devions : 1° opérer dans un milieu plus acide ; 2° être plus sûrs de la qualité du ferment générateur ; 3° mettre une quantité égale de ce ferment dans tous les ballons ; 4° enfin, ne pas attendre trop longtemps avant de doser l'alcool ; car

celui-ci, une fois produit, pouvait se transformer en acide acétique.

Le milieu de culture employé, cette fois, fut composé de la façon suivante :

Sirop de glucose du commerce... ..	100 gr.
Acide tartrique.....	1 gr.
Eau distillée.....	1,000 gr.

Il avait l'avantage sur le liquide Pasteur d'être plus facile à préparer et surtout d'être franchement acide, ce qui, comme on sait, est une condition des plus favorables pour le développement du ferment alcoolique.

A l'égard du ferment ensemencé, voici les précautions prises cette fois : au lieu de nous servir de levure de bière provenant de chez un brasseur et qui nous paraissait être un mélange de ferments divers, il fut fait usage de la levure préparée industriellement par Springer.

Cette substance se présente sous l'aspect d'une pâte compacte et blanchâtre, assez odorante. Rien n'était plus facile que d'en déterminer une certaine quantité et de peser cette même quantité pour tous les ballons : un poids de 5 gr. nous parut suffisant. Le corps employé étant très homogène, nous avions de grandes chances de prendre avec des poids égaux des quantités égales de ferment.

Nous primes quinze ballons de 500 cc. chaque, qui furent divisés en cinq séries de trois. Une série, désignée par la lettre T, devait fournir les ballons témoins, sans antipyrine. Les autres séries, désignées

par les lettres A, B, C, D, contenaient des quantités d'antipyrine variant de A à D; dans chaque série, les ballons furent désignés par les chiffres n° 1, n° 2, n° 3.

Deux solutions d'antipyrine furent préparées à l'avance : l'une (sol. n° 1) à 10 pour 100; l'autre (sol. n° 2) à 1 pour 100.

Cela fait, il fut versé dans chaque ballon 200 cc. du liquide de culture dont il a été question plus haut. Dans les ballons A nous avons ajouté 100 cc. de la sol. n° 1, soit 10 gr. d'antipyrine; dans les ballons B, 10 cc. de la même solution, soit 1 gr. d'antipyrine; dans les ballons C, 1 cc., soit 0 gr. 1 d'antipyrine; enfin dans les ballons D, 1 cc. de la solution n° 2, soit 0 gr. 01 d'antipyrine.

Ensuite, et pour des raisons exposées plus haut, différentes quantités d'eau distillée furent additionnées au mélange précédent, de façon à ramener le contenu total de tous les ballons à 300^{cc}.

Les quinze ballons, ainsi préparés, furentensemencés comme nous l'avons dit antérieurement, puis portés à l'étuve sèche et soumis à la température de 30°.

Le contenu de ces ballons était trouble dès le commencement par suite de l'addition des cinq grammes de levure employée, ce qui ne nous était pas arrivé avec la levure de bière ordinaire dont la quantité ajoutée avait été bien moindre. Par suite de ce trouble, il nous était impossible dans cette expérience *de voir*, en quelque sorte, éclore la fermentation comme nous l'avions vu précédemment.

Vingt-quatre heures après la mise à l'étuve, les ballons présentaient à leur surface de grosses bulles de gaz et faisaient entendre la crépitation caractéristique de la fermentation.

Vingt-quatre heures plus tard, mêmes phénomènes, mais plus intenses; de plus, toute trace de sucre avait disparu au goût. Nous avons procédé alors au dosage de l'alcool, formé au moyen de l'appareil de Bénévolo, et nous avons obtenu les résultats suivants, qui sont rapportés en détail dans un tableau placé à la fin de ce paragraphe.

Les trois ballons témoins présentent une moyenne de 2°,73 d'alcool; les ballons B, 2°,53; les ballons C, 2°,67; les ballons D, 2°,06; quant aux ballons A, ils donnent à peine celle de 1°,03.

Autrement dit, entre les ballons témoins et les séries B, C, D, il n'y a qu'une légère différence :

Moyenne des ballons T.....	2°,73
Moyenne des séries B, C, D..	2°,41

et ce serait forcer les choses que de vouloir tirer de là une conclusion formelle qui cependant serait en faveur de l'action de l'antipyrine. Mais ce qui est indiscutable, c'est que les ballons A présentent une moyenne de 1°,03, tandis que celle des séries B, C, D est de 2°,1; c'est-à-dire que, dans les ballons A, le produit de la fermentation a été moitié moindre.

De tout ce qui précède, nous pouvons conclure ceci :

1° A doses faibles (0 g. 5 — 0 g. 05 — 0 g. 005 pour 100), l'antipyrine retarde la fermentation alcoo-

lique, mais n'amène qu'une diminution à peine appréciable dans la quantité d'alcool produit ;

2° A la dose de 5 pour 100 la fermentation se trouve non seulement retardée, mais diminuée de plus de moitié dans son produit.

Nous avons réuni dans le tableau ci-dessous le contenu des ballons et les résultats obtenus, ce qui permet de se rendre compte, d'un coup d'œil, de tous les temps de cette expérience :

FERMENTATION ALCOOLIQUE

Tableau synoptique indiquant le contenu détaillé des ballons et les résultats obtenus

Lettres indiquant les séries	Quantité de solut. de glucose à 40 p. 100	(Solution n° 1 à 10 pour 100)		Quantité d'eau ajoutée	Contenu total	Degré d'alcool dans chaque ballon 1 ^{er} 2 ^e 3 ^e	Moyenne du degré dans chaque série
		Quantité de solution d'antipyrine	Solution n° 2 à 1 pour 100				
Témoins.	200 ^{cc}	0 ^{cc}	100 ^{cc}	300 ^{cc}		2 ^e 2 ^o ,8 3 ^e 2 ^o ,4 1 ^{er} 1 ^o ,8	2 ^o ,73
A	id.	100 ^{cc} sol. n° 1 (10 ^g)	0 ^{cc}	id.		2 ^e 1 ^o ,2 3 ^e 0 ^o ,1 1 ^{er} 2 ^o ,8	1 ^o ,03
B	id.	10 ^{cc} sol. n° 1 (1 ^g)	90 ^{cc}	id.		2 ^e 2 ^o ,6 3 ^e 2 ^o ,2 1 ^{er} 2 ^o ,6	2 ^o ,53
C	id.	1 ^{cc} sol. n° 1 (0 ^g ,1)	99 ^{cc}	id.		2 ^e 2 ^o ,6 3 ^e 2 ^o ,8 1 ^{er} 2 ^o ,2	2 ^o ,66
D	id.	1 ^{cc} sol. n° 2 (0 ^g ,01)	99 ^{cc}	id.		2 ^e 1 ^o ,8 3 ^e 2 ^o ,2	2 ^o ,06

PARAGRAPHE II

ACTION SUR LA FERMENTATION ALCALINE DE L'URINE

On sait que l'urine, légèrement acide à l'état normal, devient alcaline lorsqu'elle est exposée à l'air pendant un certain temps, c'est là une transformation due à l'action d'un microbe, la *Torula urinæ*. Cette fermentation se produit quelquefois dans l'organisme, chez les vieux urinaires, chez les malades atteints de cystite; il était donc intéressant d'essayer si l'antipyrine n'avait pas une action sur cette fermentation.

A. *Première expérience.* — Nous primes, pour faire cette expérience, 15 ballons d'environ 500^{cc} qui furent partagés en cinq séries de trois. La première série fut composée de trois ballons témoins qui ne reçurent que le milieu de culture et le ferment ensemencé. Les autres contenaient des quantités d'antipyrine variant de 5 gr. à 0 gr. 01, cette antipyrine fut introduite dans les ballons en solution (sol. n° 1 à 10 pour 100; sol. n° 2 à 1 pour 100). Les quantités d'eau variables et nécessaires pour ramener à une même dilution furent ajoutées dans les ballons, comme dans les expériences précédentes. Le tableau qui termine ce chapitre renseigne exactement sur tous ces détails.

Le milieu de culture fut composé ainsi qu'il suit :

Urine fraîche	} à à 750 gr.
Eau distillée	

de cette façon nous avons une urine étendue d'une fois son poids d'eau, condition éminemment favorable au développement de la *Torula urinæ*.

Pour obtenir le ferment à ensementer, nous avons exposé dans le laboratoire de chimie une certaine quantité d'urine étendue de trois fois son volume d'eau ; trois jours après, cette urine était recouverte d'une pellicule blanchâtre et dégageait une forte odeur d'ammoniaque ; cinq jours après, époque à laquelle elle fut employée, ces phénomènes étaient plus accentués encore. Au moment de nous en servir, elle fut battue avec un agitateur de façon à distribuer aussi régulièrement que possible les germes qui s'y trouvaient. Dix centimètres cubes de ce liquide furent versés dans chaque ballon à titre de semence.

Les ballons furent alors portés à l'étuve sèche à 30° et on observa les résultats suivants : le lendemain, les ballons témoins et ceux contenant 0 g. 01 d'antipyrine sont troubles et dégagent une odeur d'ammoniaque ; une goutte d'une solution de naphthaline projetée dans quelques centimètres cubes de liquide pris dans un de ces ballons donne une coloration violette très nette. La série à 0 g. 5 d'antipyrine est simplement louche, sans odeur ; plusieurs gouttes de naphthaline ne parviennent pas à amener le moindre changement. Les ballons à 5 gr. sont absolument clairs et dégagent l'odeur de l'urine fraîche ; ils présentent une réaction acide.

Vingt-quatre heures plus tard (soit quarante-huit heures depuis le début), les mêmes phénomènes s'observent, l'odeur d'ammoniaque s'accroît sensiblement dans les ballons qui la présentaient déjà auparavant. Les ballons à 0 gr. 5 commencent à sentir l'ammoniaque. Les ballons à 5 gr. restent clairs, acides et gardent

leur odeur. Le jour suivant, mêmes phénomènes, les ballons à 0 gr. 5 ont acquis une odeur aussi intense que les autres. Les ballons à 5 gr. restent dans le même état.

Ce n'est que quatre jours après la mise à l'étuve que nous procédons à l'analyse quantitative de l'ammoniaque formée. Cette analyse fut faite comme d'ordinaire à l'aide de la burette graduée et de la liqueur acide titrée. On trouvera dans le tableau ci-dessous le détail de ces résultats ; ici nous nous contenterons de donner les moyennes obtenues pour chaque série : dans la série des ballons témoins nous avons pour cent centimètres cubes : 0 gr. 0493 d'ammoniaque ; dans les ballons à 0 gr. 5 d'antipyrine nous avons 0 gr. 0466 ; dans les ballons à 0 gr. 01 nous avons 0 gr. 0456. Enfin sur les ballons à 5 gr., deux étaient neutres et un très légèrement acide. De ces résultats nous pouvons conclure que :

1° A la dose de 5 gr. pour 100^{cc} l'antipyrine a arrêté complètement le développement de la *Torula urince*.

2° A la dose de 0 gr. 5 elle a très légèrement retardé la fermentation, et à des doses moindres elle l'a laissée évoluer aussi bien que dans les ballons témoins.

B. *Deuxième expérience.* — Une seconde expérience fut tentée avec des doses de 4, 3 et 2 grammes dans le but de voir à quelles limites s'arrêtait la fermentation ; voici quels en furent les résultats : 24 heures après la mise à l'étuve : aucun changement. 48 heures après, légère odeur d'ammoniaque dans tous les

ballons. Trois jours après, tous virent par la solution de naphthaline et le dosage de l'ammoniaque donne des chiffres très bas.

De cette expérience il résulte que, pour empêcher la fermentation, il faut atteindre, dans les conditions où nous opérons, la dose de 5 gr. d'antipyrine, mais qu'avec des doses de 3, 2 et 1 gr. on a un retard très marqué dans l'apparition de l'ammoniaque et, de plus, une production beaucoup moins considérable.

En thérapeutique, ce fait pourrait avoir une conséquence; en effet: si les doses nécessaires pour empêcher complètement la formation de l'alcali dans les vessies malades sont trop fortes; avec des doses moindres on courrait toujours la chance d'entraver, d'une façon notable, le développement de la *Torula urinæ*.

FERMENTATION ALCALINE DE L'URINE

Première Expérience

(Solution n° 1 à 10 pour 100)
(Solution n° 2 à 1 pour 100)

Lettres désignant les séries	Quantité du milieu de culture	Quantité de solution d'antipyrine ajoutée	Quantité d'urine fermentée ajoutée	Quantité d'eau ajoutée	Contenu total	Quantité d'ammoniaque contenue dans chaque ballon	Quantité moyenne d'ammoniaque dans chaque série
Témoins	100 ^{cc}	0 ^{cc}	10 ^{cc}	50 ^{cc}	160 ^{cc}	1 ^{er} 0g,0503 2 ^e 0g,0476 3 ^e 0g,05 1 ^{re} neutre	0g,0493
A	id.	50 ^{cc} sol. n° 1 (5g)	id.	0 ^{cc}	id.	2 ^e id. 3 ^e légèr. acide 1 ^{er} 0g,0448	0
B	id.	5 ^{cc} sol. n° 1 (0g,5)	id.	45 ^{cc}	id.	2 ^e 0g,051 3 ^e 0g,0442 1 ^{er} 0g,0408	0g,0466
C	id.	1 ^{cc} sol. n° 1 (0g,01)	id.	49 ^{cc}	id.	2 ^e 0g,0442 3 ^e 0g,052	0g,0456

PARAGRAPHE III

ACTION SUR LA FERMENTATION LACTIQUE

Encouragés par les expériences précédentes et pour donner plus de valeur aux résultats obtenus, nous avons cru bon de les confirmer, en quelque sorte, par l'essai de l'antipyrine sur un troisième ferment, le ferment lactique.

L'expérience sur cette fermentation a été faite avec une série de dix ballons. Sur ces dix ballons, deux furent réservés comme témoins et ne reçurent pas d'antipyrine. Les autres en reçurent différentes quantités variant de 5 gr. à 0 gr. 005. Cette antipyrine fut, comme dans les autres cas, introduite sous forme de solutions, les mêmes que précédemment, savoir : la solution n° 1 à 10 pour 100, la solution n° 2 à 1 pour 100. Des quantités nécessaires d'eau distillée ont, en outre, été ajoutées pour avoir une dilution semblable dans tous les ballons.

Comme ferment, nous avons mis dans chaque récipient 5 grammes de fromage blanc.

Le milieu de culture fut composé avec :

Sirop de fécule du commerce.	100 gr.
Eau distillée.	1000 gr.

Chaque ballon en reçut 100^{cc}. Les dix ballons furent portés à l'étuve (à 31°) et cinq jours après, nous avons procédé au dosage du produit. Pour ce faire, nous sommes redevables à M. le professeur Cazeneuve d'un moyen très ingénieux, dont voici l'exposé : la teneur

en sucre du milieu de culture étant établie, il s'agissait de déterminer à la fin de l'expérience la teneur en sucre des ballons témoins et antipyrinés. Cette fermentation se faisant aux dépens du sucre, plus elle aurait été active, moins la quantité de sucre restant devait être considérable. Connaissant cette quantité de sucre restant, il nous suffisait de la retrancher de la quantité contenue dans le milieu de culture avant la fermentation ; nous obtenions ainsi la quantité de sucre réduite, le chiffre obtenu nous indiquait l'intensité de l'action du ferment.

Le détail des chiffres trouvés pour chaque ballon se trouve dans le tableau situé à la fin du chapitre. Les moyennes pour chaque série sont les suivantes pour les ballons témoins 3 gr. 94 de sucre réduit ; pour ceux à 5 gr., à 0 gr. 5, — à 0 gr. 05, — à 0 gr. 005 nous avons les chiffres : 2 gr. 04, — 3 gr. 42, — 3 gr. 615, — 3 gr. 82.

Si nous comparons ces résultats nous voyons que, dans les ballons contenant 5 gr. d'antipyrine, la fermentation s'est montrée beaucoup moins active que dans le ballon témoin où la quantité de sucre réduit atteint le double. Nous ferons remarquer de plus que dans aucune expérience nous n'avons obtenu des résultats aussi concordants : en effet, la quantité de sucre réduite est en rapport inverse avec la quantité d'antipyrine ajoutée à chaque ballon. Il y a là un fait des plus nets et des plus faciles à constater, si l'on compare les chiffres obtenus.

De cette expérience nous ne pouvons rien conclure au point de vue de la marche de la fermentation, mais

nous pouvons affirmer que la quantité du produit en a été fortement modifiée par l'addition de l'anti-pyrine.

FERMENTATION LACTIQUE

(Solution n° 1 à 10 pour 100)
(Solution n° 2 à 1 pour 100)

Lettres désignant les séries	Quantité de sol. de glucose à 10 p. 100	Quantité de solution d'antipyrine	Quantité de ferment	Quantité d'eau ajoutée	Contenu total	Quantité de sucre réduit dans chaque ballon	Moyenne dans chaque série
Témoins	100 ^{cc}	0 ^{cc}	5 g	50 ^{cc}	150 ^{cc}	1 ^{er} 3g,745 2 ^e 4g,135	3g,94
A	id.	50 ^{cc} sol. n° 1 (5g)	id.	0 ^{cc}	id.	1 ^{er} 1g,805 2 ^e 2g,275	2g,04
B	id.	5 ^{cc} sol. n° 1 (0g,5)	id.	45 ^{cc}	id.	1 ^{er} 3g,465 2 ^e 3g,375	3g,42
C	id.	10 ^{gttes} sol. n° 1 (0g,05)	id.	50 ^{cc}	id.	1 ^{er} 3g,635 2 ^e 3g,595	3g,615
D	id.	10 ^{gttes} sol. n° 2 (0g,005)	id.	50 ^{cc}	id.	1 ^{er} 3g,785 2 ^e 3g,855	3g,82

CHAPITRE II

ACTION DE L'ANTIPYRINE SUR LES FERMENTS SOLUBLES

Ce chapitre se divise en deux parties; dans l'une, nous avons étudié l'action de l'antipyrine sur la pepsine; dans l'autre, son action sur la diastase proprement dite.

PARAGRAPHE I

ACTION SUR LA PEPSINE

A. *Première expérience.* — Dans notre première expérience, nous avons fait agir la pepsine sur la poudre de viande desséchée. Le milieu de culture fut composé de 2 cc. d'acide chlorhydrique étendus à 500 cc. avec de l'eau distillée; les ballons étant au nombre de cinq, chacun d'eux reçut 50 cc. de ce mélange, plus 1 gr. de poudre de viande, plus 0 gr. 20 de pepsine. Dans quatre d'entre eux nous ajoutâmes

les doses suivantes d'antipyrine : 0 gr. 5 — 1 gr. — 5 gr. — 10 gr. Le cinquième, destiné à servir de témoin ne reçut pas d'antipyrine.

Les ballons, ainsi préparés, furent bouchés et portés à l'étuve sèche, où ils furent soumis pendant 24 heures à une température de 37°. Nous nous mettions de cette façon, dans des conditions aussi semblables que possible à celles que l'on rencontre dans l'organisme.

Après ce laps de temps, il fut procédé au dosage des peptones formées. Pour cela, nous avons filtré le liquide des ballons; puis, nous avons pris 25 cc. du produit de la filtration, soit la moitié du contenu total : Ces 25 cc. ont été traités par 100 cc. d'alcool à 96°; en présence de cet alcool, les peptones formées se précipitèrent et il nous suffit alors de jeter le mélange sur des filtres tarés pour recueillir le précipité. Les filtres furent séchés à l'étuve et pesés ensuite; l'excès de poids ne pouvait provenir que des peptones formées : Comme nous avons agi sur 25 cc., c'est-à-dire sur la moitié du liquide total, il nous a fallu multiplier nos résultats par 2 pour avoir la quantité totale de ces peptones. Nous avons de cette façon obtenu les résultats suivants :

Dans les ballons témoins il s'est formé 0 gr. 140 de peptones				
—	contenant 0 gr. 5 d'antipyrine il s'est formé 0 gr. 140 de peptones			
—	— 1 gr.	—	0 gr. 144	—
—	— 5 gr.	—	0 gr. 084	—
—	— 10 gr.	—	0 gr. 060	—

Deuxième expérience. — Dans celle-ci nous avons fait porter l'action de la pepsine sur la fibrine humide. Cette fibrine, obtenue par le battage du sang de bœuf a été ensuite lavée plusieurs fois pour la débarrasser de la matière colorante qu'elle tenait encore en suspens. Il en fut mis 5 gr. dans chaque ballon. Le milieu de culture employé était identique à celui de l'expérience précédente, chaque ballon en reçut 50 cc. A quatre d'entre eux furent ajoutées les doses suivantes d'antipyrine : 0 gr. 50 — 1 gr. — 5 gr. — 10 gr. Un cinquième ballon fut réservé comme témoin et ne reçut pas d'antipyrine. Tous furent portés à l'étuve sèche et soumis à une température de 37°.

Vingt-quatre heures après, il y avait, à la vue, de notables différences dans l'aspect des ballons; dans le témoin, la fibrine était presque entièrement liquéfiée; quant au ballon, contenant 10 gr. d'antipyrine, il était sensiblement dans le même état que la veille, et entre les deux il y avait une gradation régulière.

Pour nous rendre compte de l'action de la pepsine dans les différents ballons, nous avons pesé le reste de la fibrine d'abord humide, puis ensuite séchée à l'étuve. L'action de la pepsine devait avoir été d'autant plus intense que les poids de fibrine restant étaient plus petits. Voici les résultats obtenus :

Dans le ballon témoin il restait 3 ^g de fibrine humide et 0 ^g 03 de fibrine séchée,			
contenant 0 ^g 50 d'antipyrine	—	?	—
— 1 ^g	—	8 ^g 12	—
— 5 ^g	—	13 ^g 43	—
— 10 ^g	—	12 ^g 1	—
		0 ^g 55	—
		1 ^g 24	—
		3 ^g 5	—
		3 ^g	—

Ces résultats sont absolument concordants avec ceux de l'expérience précédente; aussi, nous pouvons conclure que l'antipyrine enraye l'action de la pepsine et en diminue le produit. Mais, avec les doses ci-dessus indiquées, nous n'avons pu obtenir une annihilation complète de la digestion; peut-être arriverait-on à cet arrêt complet avec des doses plus fortes; ces dernières seraient alors trop en dehors des limites de la thérapeutique pour avoir un intérêt médical.

Dans les conditions où les expériences ont été faites, et étant donnés les résultats obtenus, sommes-nous en droit de conclure que l'antipyrine gêne d'une façon notable la digestion? Assurément, cette action est déjà suffisante pour amener un certain embarras dans un organe aussi délicat que l'estomac, et on comprend toute l'importance de ce fait, si on songe que probablement, à cet action sur le ferment, vient s'ajouter une action sur les glandes à pepsine elles-mêmes et par suite une diminution du suc gastrique formé; enfin, nous ajouterons, mais sous toutes réserves, que l'antipyrine, à titre de base pourrait bien modifier la nature du milieu où se passe la digestion. Cet ensemble de faits expliquerait bien le malaise général ressenti par beaucoup de personnes ayant fait usage de l'antipyrine quand la digestion n'était pas complètement terminée.

PARAGRAPHE II

ACTION SUR LA DIASTASE PROPREMENT DITE

M. Barral a fait au laboratoire de M. Lépine certaines recherches qui lui ont fait dire que l'antipyrine diminuait le pouvoir glycolytique du sang ; il nous a paru intéressant de chercher, à notre tour, quelle action cette substance pouvait avoir sur la formation même du sucre par la diastase.

Expérience. — Notre expérience sur la diastase de l'orge germé porte sur cinq ballons : ces 5 ballons reçurent tous 50 cc. d'eau distillée, plus 20 cc. de fécule de pomme de terre. Sur ces cinq ballons, un fut conservé comme témoin, sans addition d'antipyrine, les quatre autres en reçurent les doses suivantes : 0 gr. 5 — 1 gr. — 5 gr. — 10 gr.

Ces ballons ainsi préparés furent soumis à l'ébullition jusqu'à ce que, dans chacun d'eux, il se soit formé un empois d'amidon, bien pris en gelée.

Cela fait, nous les laissâmes refroidir jusqu'à 50° environ et il y fut ajouté 0 gr. 5 de diastase pure délayée dans 50 cc. d'eau à 40°.

Les cinq ballons furent alors portés à l'étuve sèche dont la température fut maintenue à 60°.

Le lendemain, le dosage du sucre fut fait avec la liqueur cupro-potassique titrée et il donna les résultats suivants :

Dans les ballons témoins il s'est formé 0 gr. 275 de sucre

—	contenant 0 gr. 5 d'antipyrine	—	0 gr. 275	—
—	— 1 gr.	—	0 gr. 215	—
—	— 5 gr.	—	0 gr. 180	—
—	— 10 gr.	—	0 gr. 145	—

A la dose 10 gr. nous arrivons donc à un peu plus de la moitié de la somme de sucre formé dans le ballon témoin. Avec 5 gr., la diminution est encore fort notable. En poussant les doses plus loin, peut-être pourrait-on arriver à annihiler complètement l'action de la diastase.

Sur les ferments solubles, comme sur les ferments vivants, l'antipyrine, nous pouvons l'affirmer, a eu une action très considérable. Là, nous ne sommes plus en présence d'une action d'arrêt sur des éléments doués de la vie, mais, bien d'une action chimique dans laquelle l'antipyrine vient jouer un rôle actif. Comment l'antipyrine, que l'on range parmi les corps les plus stables, a-t-elle pu intervenir? C'est à M. le professeur Cazeneuve que nous devons de pouvoir répondre à cette question; il a donné de ces faits l'explication suivante, à laquelle, nous l'espérons, il ajoutera bientôt une sanction, rendue indiscutable par des analyses chimiques; les diastases sont rangées parmi les corps albuminoïdes; or, on sait que ces corps ont des fonctions mixtes, c'est-à-dire qu'ils peuvent jouer soit le rôle d'acide, soit le rôle de base, cela ne dépend que du corps en présence duquel ils se trouvent. L'antipyrine, nous l'avons déjà dit, est une base forte, il se pourrait donc que les diastases,

agissant comme un acide dans ce cas particulier, formation des sels avec l'antipyrine.

Cette interprétation fort ingénieuse nous paraît très plausible, elle rend bien compte des faits observés ; et en tous cas, elle a le mérite d'indiquer le sens dans lequel doivent se faire les recherches tendant à montrer les modifications que peut subir l'antipyrine dans l'organisme, faits sur lesquels rien de précis n'a été formulé jusqu'ici.

CHAPITRE III

ACTION SUR LA PUTRÉFACTION

Travaux antérieurs. — Les expériences sont un peu plus nombreuses sur ce sujet que sur les fermentations. MM. Brouardel et Loye (1) dans leur travail sur l'action physiologique de l'antipyrine, citent le fait suivant : le sang abandonné à l'air noircit et se putréfie ; si on y ajoute 1/100 d'antipyrine, il demeure plus longtemps rouge.

Huchard fit, en 1885, une expérience sur le sang du cobaye. Il mit dans 5 gr. de sang, 5 centigr. d'antipyrine et remarqua que le flacon, laissé débouché pendant plusieurs jours, ne présentait aucune odeur. Un autre flacon contenant la même quantité de sang, mais avec de l'acide salicylique, présente, peu après la mise en expérience, une odeur fade et désagréable. L'examen microscopique du sang, fait par M. Hénocque, montra qu'après cinq jours la destruction globu-

(1) *Comptes rendus de la Société de Biologie*. 1885.

laire était beaucoup moins avancée dans le premier ballon que dans le deuxième; tous deux contenaient des microbes. Donc l'antipyrine a retardé la putréfaction d'une façon très considérable, mais elle n'a pas empêché le développement des bactéries; de plus, les globules rouges ont été conservés. Enfin, à l'examen spectroscopique on ne trouve pas trace de *méthémoglobine*.

Citons une note de Karst (1), dans laquelle cet auteur avance les faits suivants: la solution d'antipyrine à 8 pour 100 et la solution à égal volume arrêtent la putréfaction des liquides, la solution à 10 pour 100 arrête celle de l'urine; enfin la solution à 15 pour 100 empêche celle d'une infusion de viande.

Expérience. — Notre expérience a porté sur un ensemble de 8 ballons dont 6 contenant des doses différentes d'antipyrine, mais qui reçurent tous 100^{cc} de sang de bœuf étendu de 10 fois son poids d'eau. Deux ballons furent réservés comme témoins et ne reçurent pas d'antipyrine. Un troisième en reçut 10 grammes; deux autres en reçurent chacun 5 grammes; deux autres un gramme chaque; enfin un dernier en reçut 0 gr. 50; puis tous furent bouchés et portés à l'étuve sèche à 30°.

Quarante-huit heures après, le contenu des ballons témoins était noir, celui des ballons à 1 gramme et à 0 gr. 50 était un peu moins rouge qu'au début, ces ballons étaient de plus assez troubles. Tous les autres (ceux contenant 1 gr., 5 gr. et 10 gr.) étaient restés clairs et de la même teinte.

(1) *Supplément au Medecinski Sbornik*. N° 1. 1886.

Trois jours après le commencement de l'expérience, les ballons témoins sont complètement noirs et dégagent une odeur désagréable ; le ballon à 0,50 centigr. est noir et sent un peu. Les autres ballons ont noirci également, mais ne présentent aucune mauvaise odeur, ils sentent, au contraire, une odeur rappelant un peu celle du chloroforme.

Le lendemain aucun changement, sinon que l'odeur de la putréfaction a notablement augmenté dans les ballons qui la présentaient déjà ; les autres sont dans le même état.

Les jours suivants, la couleur noire des ballons témoins et du ballon à 0,50 centigr. s'accroît, le liquide devient épais et louche. Les autres restent stationnaires.

Dans le ballon à 10 grammes, nous remarquons un fait très curieux et important à signaler, le sang, de noir et clair qu'il était, prend une couleur rouge et il se forme au sein du liquide un véritable précipité : le liquide est trouble. Le même fait, mais beaucoup moins accentué a lieu dans les ballons à 5 grammes.

Nous n'hésitons pas à admettre qu'il s'est fait là une combinaison chimique ; combinaison qu'il y aurait lieu d'approfondir, car, peut-être, nous mènerait-elle à la connaissance des transformations de l'anti-pyrine dans l'organisme, ou du moins nous mettrait-elle sur la voie ?

Il ne s'est formé d'hydrogène sulfuré que dans le ballon témoin et dans le ballon contenant 0 gr. 50 ; dans tous les autres, il n'y en a pas eu de trace ; nous nous en sommes assuré en exposant dans le goulot

de chaque ballon un morceau de papier sensibilisé avec une solution d'acétate de plomb. On sait que ce papier noircit quand il est exposé à des émanations d'hydrogène sulfuré, même très diluées ; or, il est resté absolument intact dans les ballons à 10, 5 et 1 grammes d'antipyrine et a pris, au contraire, une teinte noirâtre très caractérisée, en très peu de temps dans tous les autres.

Désireux de savoir si, malgré la présence de l'antipyrine, les microbes continuaient à vivre dans nos ballons, nous fîmes une culture dans 2 ballons Pasteur avec du sang pris, d'une part, dans un des ballons contenant 10 gr. d'antipyrine, et, d'autre part, dans un ballon témoin. Environ 15 heures après l'ensemencement, la culture fille du ballon témoin était absolument trouble ; l'autre ballon, au contraire, avait gardé sa limpidité première ; il ne commençait à se troubler qu'après 48 heures, et il lui a fallu trois jours pour présenter un trouble notable ; trouble qui n'atteignit jamais la même intensité que dans l'autre. En outre, la culture fille du ballon témoin présentait une teinte verdâtre qui la faisait distinguer de l'autre sans même avoir recours à la lecture de l'étiquette ; après cinq jours, elle dégageait une odeur infecte très forte, tandis que la culture fille du ballon à 5 gr. d'antipyrine n'avait qu'une très légère odeur d'ammoniacale.

De toute cette série de faits nous pouvons tirer les déductions suivantes :

1° A la dose de 10 grammes, dans les conditions de notre expérience, nous avons eu un arrêt complet de

la putréfaction dû, il est vrai, à une action paralysante de l'antipyrine sur les microbes, mais, dû aussi à *une combinaison chimique qui reste à déterminer*.

Dans les ballons à 5 gr., et 1 gr., les mêmes phénomènes se sont produits, mais moins intenses.

2° Les agents de la putréfaction, non seulement ne se développent pas dans l'antipyrine comme dans les autres milieux, mais ils y perdent une partie de leur force vitale sans toutefois y être tués.

Nous pensons que dans l'action de l'antipyrine sur la putréfaction, il n'y a pas seulement une action sur les microbes eux-mêmes, mais qu'il y a aussi une action sur les produits de ces microbes. On sait que parmi les toxines, il en est de deux sortes : les unes sont de véritables alcaloïdes, les autres sont connues sous le nom de toxi-albumines. Si les premières sont de véritables bases, les secondes peuvent, comme les autres corps albuminoïdes, jouer le rôle d'acide ou de base vis-à-vis des autres corps ; pourquoi ne formeraient-elles pas des combinaisons avec l'antipyrine qui est une base ?

Dans ce cas encore, nous pouvons donc admettre l'idée que M. le professeur Cazeneuve nous a suggérée à propos des diastases. Ce serait une preuve de plus en faveur de la parenté qui semble exister entre ces dernières et les toxines.

CHAPITRE IV

ACTION DE L'ANTIPYRINE SUR CERTAINS MICROBES PATHOGÈNES

Toute substance antiseptique peut agir de deux façons : 1° en s'attaquant directement au microbe ; 2° en mettant l'organisme dans un état tel qu'il réagisse d'une façon particulière contre les atteintes de l'agent pathogène vivant. C'est la première de ces deux actions que nous avons étudiée dans ce chapitre, la seconde fera le sujet du chapitre suivant.

Pour nous rendre compte des influences que l'antipyrine pouvait avoir sur le microbe lui-même, nous avons fait des cultures dans des ballons Pasteur contenant du bouillon additionné de différentes doses d'antipyrine. Nous avons pu, de cette façon, chercher si l'antipyrine amenait un retard dans le développement du microbeensemencé, si elle pouvait l'empêcher totalement, et enfin, question plus importante, si elle en atténuait la virulence.

A. *Expérience sur le bacillus coli communis* (1). —

La culture qui nous a servi pour cette expérience nous a été donnée par notre collègue, le docteur Vallet, qui a étudié particulièrement ce microbe. C'est avec cette culture mère que tous nosensemencements ont été faits.

Pour ajouter l'antipyrine au bouillon de culture, voici quel fut le moyen adopté dans cette expérience : nous fîmes une solution à 10 pour 100, qui fut stérilisée à l'autoclave de Chauveau ; l'antipyrine peut commencer à subir des modifications à 113° ; aussi, nous avons surveillé la température de l'appareil et nous ne lui avons pas laissé dépasser 110° : en agissant de la sorte, nous étions bien sûrs de ne pas altérer la composition de notre substance. La solution était contenue dans un vase bouché d'un tampon de coton et en tout semblable à ceux qui servent à remplir de bouillon les ballons Pasteur ; après avoir mis dans chacun de nos ballons une quantité déterminée de bouillon, nous y avons introduit la quantité de solution nécessaire pour avoir le titre voulu ; nous arrivions à ce résultat en plaçant le ballon à remplir sur l'un des plateaux d'une balance très sensible et en y laissant pénétrer la solution d'antipyrine jusqu'à ce que l'équilibre s'établisse avec des poids placés sur l'autre plateau.

Les mêmes opérations furent répétées avec une solution de soude à 1 pour 100, notre intention étant

(1) Dans ces expériences, comme dans celles qui suivent, les cultures ont été examinées au microscope.

d'opérer sur des milieux alcalins en même temps que sur des milieux neutres.

Dans certains cas, nous fûmes obligés d'ajouter différentes quantités d'eau stérilisée pour ramener tous les ballons à des dilutions sensiblement égales ; sans cela, certains ballons auraient contenu du bouillon presque pur, tandis que d'autres auraient été composés, pour la plus grande partie, des solutions alcaline et d'antipyrine et seulement de quelques gouttes de bouillon ; des milieux aussi différents mettaient les microbes dans des conditions diverses et on aurait pu nous objecter que des divergences semblables pouvaient bien être la cause des résultats obtenus.

Dans le détail de nos expériences, donné ci-dessous, nous indiquons, entre parenthèses, la composition des ballons et à la suite, les phénomènes observés :

Deux ballons témoins. — (8 cc. bouillon + 12 cc. eau stérilisée).

Ensemencés à 10 heures du matin. Le soir à 5 heures, soit 7 heures après, les ballons sont franchement troubles. Vingt-quatre heures après, ce trouble a encore augmenté et a atteint son maximum.

Première série. — N° 1 (16 cc. bouillon + 2 cc. sol. alcaline + 2 cc. sol. antipyrine), soit : soude à la dose de 1 pour 2000. — Antipyrine à la dose de 1 pour 100.

N°s 2 et 3 (16 cc. bouillon + 2 cc. sol. antipyrine + 2 cc. eau stérilisée), soit : milieu neutre. — Antipyrine à la dose de 1 pour 100.

Après vingt-quatre heures (à compter à partir du moment où ils ont étéensemencés), les n^{os} 2 et 3 sont très légèrement troubles. Le n^o 1 est resté clair. — Après 30 heures, aucun changement. — Après 48 heures, le n^o 1 commence à se troubler très légèrement. — Après 54 heures, aucun changement. Enfin, au bout de trois jours, tous les trois sont devenus franchement troubles.

Deuxième série. — N^{os} 1 et 2 (8 cc. bouillon + 2 cc. sol. alcaline + 10 cc. sol. antipyrine), soit : soude à la dose de 1 pour 2000. — Antipyrine à la dose de 5 pour 100.

N^o 3 (8 cc. bouillon + 10 cc. sol. antipyrine + 2 cc. eau stérilisée), soit : milieu neutre. — Antipyrine à la dose de 5 pour 100.

Ces trois ballons restent absolument limpides jusqu'au 3^{me} jour ; après ce 3^{me} jour, le n^o 2 est légèrement louche, le n^o 3 commence à se troubler. Quant au n^o 1, il ne s'est jamais troublé.

De toutes ces observations, il résulte ce fait : 1^o que, à la dose de 1 gramme pour 100, l'antipyrine a retardé considérablement le développement du microbe, surtout dans les ballons alcalins ;

2^o Que, à la dose de 5 pour 100, il faut trois jours à deux de ces ballons pour arriver à se troubler très légèrement ; enfin, il en est un plus favorisé que les autres, qui demeure absolument clair.

Restait à savoir ce que le microbe était devenu dans ce ballon, était-il mort, ou son développement avait-il simplement été entravé ? Pour nous en rendre compte, nous avons fait avec ce ballon une

culture dans du bouillon ordinaire ; vingt-quatre heures après, cette culture fille présentait un trouble visible, preuve que le bacille n'était pas mort.

Cela fait, nous cherchâmes à déterminer les changements apportés dans la virulence, et, pour ce faire, nous avons eu recours à des inoculations sur des cobayes :

2 cobayes inoculés avec un ballon témoin (un cent. cube dans le péritoine). *Morts 15 heures après.*

2 cobayes inoculés, l'un avec la culture fille du n° 1 (deuxième série), l'autre avec le n° 3 (deuxième série). *Ne sont pas morts.*

2 cobayes inoculés avec le n° 3 (deuxième série). *Ne sont pas morts.*

2 cobayes inoculés avec le n° 2 (première série). *Morts 20 heures après.*

Donc, à 5 pour 100, dans le milieu alcalin, la virulence a disparu complètement.

A 5 pour 100, dans un milieu neutre, elle a subi la même influence ; enfin à 1 pour 100, elle est restée sensiblement la même que dans les ballons témoins.

B. *Expérience sur le bacillus anthracis.* — La culture mère provenait du laboratoire de M. Bournet, chef de travaux d'anatomie pathologique à l'Ecole vétérinaire ; elle était pure et tuait un cobaye en 36 heures.

Les précautions relatives à la stérilisation et à la dilution des milieux furent les mêmes dans cette expérience que dans les précédentes.

Deux ballons témoins commencent à se troubler 10 heures après l'ensemencement, et sont tout à fait troubles au bout de 24 heures.

Première série. — 2 ballons alcalinisés : l'un à 1 pour 1000; l'autre à 1 pour 2000. — Dose d'antipyrine : 5 pour 100.

Ces ballons ne se sont jamais troublés.

Deuxième série. — 2 ballons alcalinisés : l'un à 1 pour 1000; l'autre à 1 pour 2000. — Dose d'antipyrine : 2,5 pour 100.

Après 24 heures, ces ballons sont encore clairs. — Après 48 heures, ils présentent à peine un léger louche. — Après trois jours, ils sont un peu plus troubles et restent dans cet état.

Troisième série. — 1 ballon alcalinisé à 2 pour 1000. — Dose d'antipyrine : 1,25 pour 100.

Après 24 heures, ces ballons sont légèrement troubles. — Après 48 heures, le trouble est très marqué.

Quatrième série. — 2 ballons neutres. — Dose d'antipyrine : 2,5 pour 100.

Ces deux ballons sont franchement troubles après 48 heures.

Cinquième série. — 1 ballon neutre. — Dose d'antipyrine : 1,25 pour 100.

Ce ballon est trouble après 24 heures.

Des cultures filles ont été faites avec les ballons de la première série; elles ont poussé, mais avec une certaine lenteur, environ 24 heures après l'ensemencement.

Dans cette expérience, nous constatons encore qu'à la dose de 5 pour 100, dans un milieu alcalin, nous avons eu un arrêt complet du développement, mais pas mort du bacille. D'un autre côté, aux doses de

2,5 et 1,25 pour 100, nous avons eu un retard très net, toujours dans ce même milieu alcalin ; dans les ballons neutres, le retard a été assez marqué, mais moins considérable.

Dans une deuxième expérience sur le charbon, nous avons simplement mis dans deux ballons contenant 10 cc. de bouillon, d'une part 1 gr., de l'autre 0 gr. 50 d'antipyrine. Ces deux ballons, une fois éprouvés, nous les avons ensemencés : ils sont toujours restés clairs. Deux cultures filles, faites avec eux, ne se sont troublées que 48 heures après ; enfin, sur 3 cobayes, inoculés avec la culture fille du ballon à 1 gr., un est mort après 2 jours, les deux autres après 3 jours (au lieu de 36 heures, ce que donnait la culture primitive).

Dans des conditions absolument semblables à celles de l'expérience précédente, nous avons eu les mêmes résultats avec le staphylocoque pyogenes aureus, mais il ne fut pas fait d'inoculations.

Dans toutes les expériences que nous venons d'exposer, l'antipyrine a eu une action certaine sur les microbes étudiés et on peut dire que, s'il faut atteindre une dose assez forte (5 pour 100), pour arriver quelquefois à empêcher complètement la pullulation du microbe, on peut dire aussi qu'avec des doses souvent très petites, on amène un retard considérable dans le développement de la culture.

CHAPITRE V

ACTION DE L'ANTIPYRINE SUR L'INFECTION

Pour étudier cette question, nous avons fait deux sortes d'expériences : les premières ont consisté à inoculer des cultures virulentes à des animaux déjà imprégnés d'antipyrine, les autres ont consisté à *traiter* par l'antipyrine des animaux inoculés.

Dans ces deux séries d'expériences, faites sur des cobayes, nous avons choisi la voie hypodermique pour l'introduction de l'antipyrine dans l'organisme ; c'était-elle la plus sûre et la plus facile ; nous avons plusieurs fois essayé de faire avaler des solutions d'antipyrine à nos cobayes, au moyen de sondes passées dans l'oesophage ; mais, la présence de cette sonde, si elle provoquait d'actifs mouvements de déglutition, provoquait aussi, quelques instants après, des vomissements.

Nos expériences ont porté sur le bacillus coli communis et le bacillus anthracis.

A. *Expérience sur le bacillus coli communis* (Inoculation à des cobayes imprégnés). — Deux cobayes reçurent, dans le péritoine, chacun 1^{er} d'une culture tuant en 15 heures.

L'autopsie nous montra une péritonite généralisée, mais dont l'intensité était plus marquée au niveau du foie; les fausses membranes étaient en assez grande quantité, d'une couleur blanchâtre; de plus, on observait la présence d'un liquide séreux; ces lésions s'accompagnaient d'une légère inflammation du péricarde, et d'une tuméfaction considérable de la rate qui avait pris une teinte noire.

Trois autres cobayes furent inoculés avec 1^{er} de cette même culture, après avoir reçu pendant trois jours et deux fois par jour une injection hypodermique contenant 0 gr. 1 d'antipyrine.

Ces trois animaux ont été trouvés morts 15 heures après l'inoculation. L'autopsie nous a révélé les mêmes lésions que chez les témoins, mais avec une intensité beaucoup moindre; les fausses membranes et l'exsudat étaient en quantité bien plus petite chez deux cobayes; un peu plus marquée chez le troisième, mais sans atteindre le même degré que chez les témoins; la rate, au contraire, avait le même volume et la même coloration.

Au premier abord, on pourrait croire à une action absolument nulle de l'antipyrine dans cette expérience, puisque nos cobayes imprégnés sont morts aussi vite que les autres; néanmoins, il fallait tenir compte de la différence des lésions qui étaient bien moins accentuées chez les cobayes imprégnés. Voici de quelle

façon M. le professeur agrégé Rodet interprète ces faits : l'action virulente du bacillus coli communis se diviserait pour ainsi dire en deux actions bien distinctes : l'une serait une action d'intoxication due à des produits nocifs formés au préalable dans les cultures inoculées ; l'autre serait une action due à la pullulation des microbes dans l'organisme et c'est cette dernière action qui se manifesterait par des lésions visibles. Pour M. Rodet l'antipyrine n'aurait pas, dans ce cas, influencé la première action puisque les cobayes sont morts comme les témoins, mais elle aurait eu une influence marquée sur la seconde, étant donnée l'importance moindre des lésions observées.

B. *Expérience sur le bacillus anthracis (inoculations à des cobayes imprégnés)*. — Deux cobayes furent inoculés avec une culture tuant en 48 heures, après avoir reçu pendant trois jours et deux fois par jour une injection hypodermique de 0 gr. 1 d'antipyrine. Ces cobayes ne sont morts qu'après trois jours.

Nous constatons là un léger retard dans l'action de l'agent pathogène.

Deux expériences ont ensuite été faites, en traitant par l'antipyrine des cobayes déjà inoculés, en voici l'exposé :

A. *Expériences sur le bacillus coli communis (traitement par 0 gr. 1 d'antipyrine en une injection répétée deux fois par jour)*. — Deux cobayes furent inoculés avec 1^{cc} dans le péritoine d'une culture tuant en 15 heures.

Un de ces cobayes est mort le lendemain, l'autre est resté vivant.

De résultats aussi contradictoires, nous ne pouvons rien conclure.

B. *Expérience sur le bacillus anthracis (traitement par une injection hypodermique de 0 gr. 1 d'antipyrine, répétée deux fois par jour).* — Deux cobayes inoculés avec une culture tuant en 48 heures, ne sont morts qu'après 4 jours.

L'antipyrine nous paraît avoir, dans ce cas, très notablement retardé l'action virulente du bacille.

Sur quatre expériences, nous en avons donc trois dans lesquelles l'antipyrine a eu une action manifeste sur l'organisme qu'elle a rendu moins accessible aux atteintes du microbe. Mais, cela ne nous autorise pas à rapporter cette action *uniquement* au pouvoir antiseptique : autant nous pouvions être affirmatif quand il s'agissait de culture in vitro, autant nous devons nous montrer réservé maintenant que nous nous trouvons en face de l'organisme vivant. En effet, si on a pu croire pendant un certain temps, qu'une substance antiseptique agissait dans l'organisme grâce à ce seul pouvoir, on est bien revenu de cette opinion, en biologie ; et à l'heure présente, on s'accorde à reconnaître toujours des causes adjuvantes. Voyons donc si parmi les propriétés de l'antipyrine, il n'en est pas quelque'une qui puisse jouer ce rôle ; en écrivant ces lignes, nous avons en vue son pouvoir analgésique et son action sur les vaso-moteurs.

Cl. Bernard fit une expérience qui consista, après avoir introduit un corps étranger sous la peau des deux pattes postérieures d'un animal, à couper le sciatique d'un seul côté ; il remarqua une réaction

inflammatoire bien moindre du côté de la patte énervée. Des expériences analogues furent répétées depuis, en particulier par M. le professeur Arloing qui, au lieu d'introduire un corps inerte, inocula le staphylococcus pyogenes et obtint des résultats concordants avec ceux de Cl. Bernard. La suppression de la douleur amenait donc nettement une diminution des phénomènes observés. Il ne nous paraît pas impossible que l'antipyrine, dans l'infection locale, agisse, comme analgésique, au même titre qu'une section des nerfs; elle aurait sur cette opération l'avantage de ne supprimer que les filets sensitifs.

Pour ce qui est de l'infection générale, si nous nous en rapportons à ce que dit M. Bouchard, nous admettrons que « les microbes agissent localement par « des ferments solubles qui adaptent le milieu aux « besoins de leur nutrition »; or, nous avons vu que l'antipyrine a une action réelle sur les ferments, n'y aurait-il pas là une première raison en faveur de l'intervention de cette substance ? Dans un autre passage de son livre sur la Thérapéutique des maladies infectieuses, ce même auteur nous dit : « Outre les manifestations locales, afflux de sang, diapédèse de certaines cellules, etc., nous constatons des phénomènes généraux qui attestent cette intervention du « système nerveux : ordre est donné au cœur de se « contracter, *aux vaisseaux de se dilater* pour activer « les combustions. » Ce qui reviendrait à dire que la vaso-dilatation serait une arme puissante mise à la disposition de l'organisme pour sa défense contre

l'infection; défense qui se ferait grâce à une diapédèse plus active. MM. Charrin et Gley, Morat et Doyon, ont prouvé, par leurs expériences, que toute matière qui paralyse la vaso-dilatation, s'oppose aussi à la diapédèse, et M. Manquat ajoute dans son livre de thérapeutique : « On comprend que l'action d'une
« substance, ou d'une perturbation quelconque, physique ou morale, qui aurait le pouvoir de paralyser
« le centre vaso-dilatateur, puisse rendre plus difficile
« le diapédèse et par conséquent le phagocytisme. » Si nous possédons un médicament qui, au contraire, excite le centre vaso-dilatateur, nous sommes en droit d'attendre de lui qu'il nous soit d'un grand secours contre l'infection. Voyons donc quelles sont les propriétés de l'antipyrine se rapportant à ce sujet : nous relevons dans le livre de M. Manquat (t. II, p. 272) le passage suivant : « Malgré l'élévation de la pression
« sanguine, on observerait, même à faible dose (1 à
« 2 gr.), une vaso-dilatation périphérique (Coppola, Queirolo, Maragliano, etc...); du reste, rien ne
« prouve que cette vaso-dilatation soit générale; il
« pourrait y avoir constriction des vaisseaux profonds,
« notamment de ceux qui dépendent du splanchnique
« (Lépine). Cette constriction a d'ailleurs été prouvée
« pour les vaisseaux du rein par Morat et Casimir. » Quelles conséquences ces faits peuvent-ils avoir? Si l'antipyrine amène une vaso-dilatation périphérique, elle favorise la diapédèse, et soulage le cœur; si, en même temps, elle amène une constriction des vaisseaux des viscères, elle empêche les stases sanguines, ce qui serait à rapprocher des remarques de Huchard

sur l'action digestive des organes respiratoires : de toute façon, nous aurions une action contraire à l'infection.

En résumé, nous pourrions donc admettre que les actions analgésique et vaso-dilatatrice de l'antipyrine sont deux causes adjuvantes puissantes qui viennent s'ajouter à son action antiseptique.

CHAPITRE VI

RÉSULTATS CLINIQUES

Toutes les expériences qui précèdent, si on les considère dans leur ensemble, présentent des résultats absolument concordants les uns avec les autres ; l'action antiseptique, dans les conditions diverses où nous l'avons expérimentée, s'est montrée plus ou moins forte, mais toujours elle s'est manifestée d'une façon évidente. Nous la croyons suffisamment établie maintenant pour jeter un coup d'œil sur certains faits cliniques et voir si ces faits viennent corroborer les résultats de nos expériences.

Il n'est guère de maladie infectieuse à laquelle on n'ait opposé l'antipyrine et cela toujours avec succès : il n'en est qu'une, la fièvre paludéenne qui soit restée rebelle à l'action de ce médicament. Cependant, parmi les maladies infectieuses, il en est certaines sur lesquelles elle semble exercer une influence particuliè-

rement marquée. A ce propos, nous avons déjà parlé des rhumatismes dans notre introduction; pour cette affection, les faits sont trop probants et surtout trop connus pour que nous voulions insister davantage. Mais il en est encore deux autres sur lesquels l'antipyrine agit également d'une façon qu'on pourrait presque appeler *spécifique*: ce sont l'érysipèle et peut-être la pneumonie.

Les observations que nous citons ci-dessous ont été recueillies par M. le professeur agrégé Clément, qui fut le promoteur du traitement de l'érysipèle par l'antipyrine.

OBSERVATION I

ÉRYSIPÈLE

Service 3^{me} femmes. — Hôtel-Dieu. — Nom, V. G.; marchande ambulante, 60 ans.

Entrée le 25 mai 1887. — Sortie le 11 juin 1887.

Bonne santé antérieure — 9 couches dont 3 fausses. Pas de maladies antérieures.

Dimanche, 22 mai, elle prend froid et ressent des frissons. Dès le lendemain, mal de tête et apparition d'une plaque d'érysipèle à la joue droite. Etat fébrile. Aucun traitement.

26 mai. — Actuellement. Plaques érysipélateuses lie de vin, localisées aux joues et au nez, en papillon, s'arrêtant à la paupière, devant l'oreille; elles sont bordées par un bourrelet saillant et douloureux à la pression. Tendance au soulèvement vésiculeux. Pas de ganglions engorgés. Langue saburrale.

Rien au cœur ni aux poumons, cependant toux et expectoration muco-purulente.

27 mai. — Antipyrine 1 gr. toutes les 3 heures. Les limites de l'érysipèle sont absolument les mêmes qu'hier; l'érythème est

encore très intense aux joues, pourtant moins rouge. Persistance des petites phlyctènes signalées déjà et tendant à devenir confluentes sur certains points.

28 mai. — Même traitement, amélioration notable. On peut affirmer dans ce cas que l'érysipèle a été promptement arrêté dans sa marche par l'antipyrine. La langue est encore un peu sale. On aperçoit de petites ecchymoses au niveau des phlyctènes.

29 mai. — Température 37°,3 et 37°. L'érysipèle a pâli de plus en plus, les plaques sont peu étendues. Légères ecchymoses plus nettes au niveau des phlyctènes notées précédemment.

Le 11 juin, maladie terminée sans incident.

Il est bien évident que la maladie a été jugulée dès le premier jour.

OBSERVATION II

ÉRYSIPÈLE

Nom, C. J., âgée de 29 ans. — Salle Montazet.

Entrée le 27 mars 1887. — Sortie le 8 avril 1887.

Son père est mort, il y a trois ans, de fluxion de poitrine. Mère bien portante, âgée de 50 ans. A 3 sœurs et un frère bien portants.

Réglée à 15 ans d'une façon irrégulière. Non mariée. Un enfant mort du croup. Comme antécédents personnels : coqueluche à 6 ans.

La maladie actuelle a débuté par de petits boutons sur le dos du nez ; il n'y a pas eu de symptômes généraux. L'érysipèle a envahi la joue et l'oreille droites.

Le 28 mars, toute la face est prise, le cuir chevelu n'est pas encore atteint ; l'oreille droite est prise aussi, ainsi que les deux yeux qui sont le siège d'un œdème assez considérable.

29 mars. — Céphalalgie, pas de nausées, langue un peu saburrale. Pas de troubles digestifs.

30 mars. — La malade a pris, par jour, 7 grammes d'antipyrine et, dès le premier jour, l'érysipèle, qui tendait à faire le tour du côté droit de la face, s'est arrêté au niveau de l'oreille qu'il avait déjà envahie au moment de l'entrée.

Ce matin, il y a une petite poussée vers l'arcade sourcilière gauche. Toute la partie primitivement atteinte est flétrie. La température s'est maintenue à 37°,2 ; 37°,4 ; ce matin, 36°,9.

En somme, non seulement l'état fébrile a été promptement coupé, mais encore l'exanthème a été arrêté, sauf la plaque sourcilière gauche.

8 avril. — La malade sort guérie.

OBSERVATION III

ÉRYSIPELE

Hôtel-Dieu, 3^{mes} femmes. — Nom, D. B., 73 ans.

Entrée le 13 septembre, sortie le 30 octobre 1886.

Bonne santé habituelle. Érysipèle du cuir chevelu à l'âge de 12 ans.

Il y a cinq jours, la malade se sent souffrante au réveil ; elle a de la céphalalgie, de la courbature. Le lendemain elle s'aperçoit de l'affection de la face.

11 septembre. — Sur la moitié gauche de la face se trouvent des plaques rouges non continues, s'effaçant sous le doigt et présentant de petites bulles transparentes. La teinte rouge va en s'effaçant vers l'oreille et les tempes.

La malade se plaint d'une vive céphalalgie. Langue saburrale. Température 38°. Rien au cœur.

15 septembre. — 5 grammes d'antipyrine. L'érysipèle a envahi le côté droit de la face et l'oreille correspondante. Langue sèche. Pouls 100. Température 3°. Etat général très bon.

Puisqu'il y a apyrexie complète, on donne de l'antipyrine, non comme antithermique, mais pour voir son effet sur la marche de l'érysipèle.

16 septembre. — Température 36°5. Amélioration de l'état général ; la langue est meilleure, retour de l'appétit — 5 grammes d'antipyrine. L'érysipèle commence à pâlir sur la joue droite et paraît enrayé dans sa marche. On continue l'antipyrine.

17 septembre. — Température tombée à 35°5. Antipyrine

5 grammes. L'érysipèle a complètement pâli; desquamation à droite; à gauche il laisse des croûtes analogues à l'impétigo.

21 septembre. — Convalescence franche. La température est remontée à 37°2.

OBSERVATION IV

ERYSIPÈLE

Salle 3^{mes} femmes. Hôtel-Dieu. — G. M., domestique, âgée de 22 ans. — Entrée le 16 avril, sortie le 25 mai 1888.

Antécédents héréditaires nuls. Pas d'érysipèle antérieur. Il y a quinze jours environ qu'elle est entrée à l'Hôtel-Dieu, pour une affection des yeux et une fistule lacrymale. Avant-hier soir, elle eut un frisson violent après avoir souffert d'une lassitude généralisée. Dès le soir même, on constate le début de l'éruption érysipélateuse du côté gauche de la face.

A son entrée dans le service, l'éruption a envahi les deux joues et les paupières; le menton est indemne. Elle s'arrête à un travers de doigt en avant des oreilles; en bas elle ne dépasse pas le bord inférieur du maxillaire, en haut les sourcils. Ganglions sous-maxillaires, mastoïdiens, volumineux.

Pas de dysphagie, mais la malade ayant des vomissements, on lui donne l'antipyrine en lavements (1 gr. 50 jusqu'à concurrence de 10 grammes).

17 avril. — Continuation des lavements. Ce matin, l'érysipèle a à peu près les mêmes limites qu'hier, il ne s'est avancé que d'un centimètre du côté de l'oreille gauche. — Langue saburrale.

18 avril. — L'érysipèle sans être complètement enrayé n'a fait que de bien légers progrès. L'oreille droite n'est pas encore envahie: il reste une petite zone de peau saine en avant. L'oreille gauche est prise et l'érysipèle s'est avancé d'un centimètre environ. Du côté du front, un peu de rougeur diffuse sans gonflement appréciable; de ce côté pas de progrès. Il est à remarquer que les paupières n'ont pas été tuméfiées; elles sont seulement un peu rouges, et à droite elles sont restées saines.

Nausées fréquentes. 12 gr. 50 d'antipyrine en lavements.

19 avril. — Du côté du front, pas de progression de l'érysipèle. A gauche, mêmes limites qu'hier. La tuméfaction des parties envahies est infiniment moindre que d'ordinaire. L'inflammation est à peine marquée.

20 avril. — Eruption stationnaire, se flétrit sur l'oreille gauche, les joues et les lèvres.

21 et 22 avril. — L'érysipèle se flétrit de plus en plus. 8 grammes d'antipyrine.

23 avril. — Desquamation générale. Ce matin, température 36°4. Suppression de l'antipyrine.

24 et 25 avril. — L'érysipèle a complètement pâli et a disparu. Etat général très bon.

Pendant 2 jours, 1 gramme d'antipyrine toutes les 3 heures, comme préservatif de rechute.

Ces observations ont été extraites d'une collection fort considérable et que nous ne pouvons citer tout entière, étant donné le cadre restreint de notre travail ; nous donnons celles-là à titre d'exemples, et nous pensons que, mieux que tous les développements que nous pourrions ajouter, elles se chargent de prouver que la *jugulation* de l'érysipèle, comme dit M. Clément, a été plusieurs fois obtenue d'une façon très nette.

Nous nous contentons de faire les mêmes remarques pour les deux observations de pneumonie qui suivent et où, d'un jour à l'autre, avec l'antipyrine, la guérison s'est annoncée par la défervescence et l'amendement considérable de signes observés. Nous sommes, pour les raisons dites plus haut, obligé de nous en tenir à ces deux observations-types.

OBSERVATION I

PNEUMONIE

M. T., 32 ans, domestique. — Entrée le 30 janvier, sortie le 12 février 1888 (Salle Montazet, Hôtel-Dieu). Rougeole dans l'en-

fance. Dans ces dernières années, en proie à des névralgies intercostales. Vendredi 27 janvier, est allée laver en plein air; au retour, subitement, frisson violent. Courbature, céphalalgie. Elle dort mal. Les jours suivants, point de côté assez fort, ayant persisté jusqu'aujourd'hui. Anorexie complète. Céphalalgie, un peu d'oppression. Facies congestionné, pommettes rouges. La malade tousse un peu, expectoration négligeable.

Entrée au 3^e jour de la maladie, à la percussion de la poitrine, à droite et en arrière dans la fosse sous-épineuse, on constate de la matité. Pas de modification des vibrations thoraciques. A l'auscultation, en arrière, au milieu du poumon droit, souffle tubaire inspiratoire, mais aussi et surtout expiratoire. Au même niveau, râles crépitants, bronchophonie et pectoriloque aphone.

Rien au cœur. Température 39°7, ce matin 31 janvier. 8 grammes d'antipyrine, toutes les trois heures. Matité absolue formant îlot à la base du poumon droit. A ce niveau, affaiblissement des vibrations thoraciques, mais au-dessus de la matité, dans le tiers moyen, augmentation de ces mêmes vibrations.

Souffle tubaire. Râles crépitants. Quelques crachats rouillés.

1^{er} février. — Température de 39°7 tombée à 36°7. Matité à peu près complètement disparue. Dans la partie inférieure du poumon, simple obscurité respiratoire. Souffle moins intense. Râles sous-crépitanants au tiers moyen, se propageant jusque dans la fosse sous-épineuse. Pas d'oppression. Antipyrine, 1 gramme toutes les 4 heures.

2 février. — Amélioration de l'état local et général. Continuation de l'antipyrine.

3 février. — L'action abortive de l'antipyrine paraît manifeste dans ce cas. Non seulement la température est tombée, mais il n'y a plus de souffle, et il ne reste qu'une simple rudesse respiratoire. Râles sous-crépitanants très peu nombreux. 6 grammes d'antipyrine.

4 et 5 février. — Même dose d'antipyrine.

6 février. — Suppression du médicament. Langue bonne, râles muqueux très discrets.

9 février. — Convalescence franche, alimentation depuis hier.

13 février. — La malade ne tousse plus et demande sa sortie.

OBSERVATION II

PNEUMONIE

F. C..., homme de peine, 16 ans. — Entré le 1^{er} juillet 1888: (Salle Ste-Jeanne, Hôtel-Dieu). Scarlatine à 9 ans. Malade très sujet au refroidissement; il toussait presque continuellement.

Le 27 juin, point de côté, frissons, fièvre. Entré le 1^{er} juillet, on constate une matité incomplète dans les 2/3 inférieurs du poumon gauche. Souffle dans la fosse sous-épineuse, nettement localisé en cet endroit. Râles crépitants et sous-crépitanants au même niveau. Au-dessous, le bruit respiratoire s'entend mal. Pouls 104, régulier. Oppression modérée. Battement des ailes du nez. Température 40°2. Crachats rouillés.

On donne 1 gramme d'antipyrine toutes les 3 heures.

3 juillet. — *Après trois doses de 1 gramme d'antipyrine*, la température est tombée de 40°5 à 39°5 à 11 heures du soir, puis progressivement à 37°5, ce matin, après les nouvelles doses. Respiration plus calme, moins de dyspnée. Pouls 80.

4 juillet. — Température 36°7 et 37°; amélioration sensible, plus de signes anormaux à l'auscultation. Langue bonne. Le malade demande à manger.

5 juillet. — Le malade n'a pris qu'un gramme d'antipyrine et la température a oscillé entre 37°3 et 37°6. Langue très bonne; dans le tiers supérieur encore un peu de souffle et quelques râles sous-crépitanants.

7 juillet. — Quelques râles sous-crépitanants dans la fosse sous-épineuse, toux légère. Crachats visqueux. Etat général excellent.

9 juillet. — Encore un peu de rudesse respiratoire, mais la convalescence est franche.

Quelques jours après, le malade part pour Longchêne.

Avant de terminer ce travail, nous voulons attirer l'attention sur certains faits signalés, il y a quelque temps, dans une relation de MM. Roque et Weill, sur l'emploi de l'antipyrine dans la fièvre typhoïde, faits qui semblent être en désaccord complet avec ceux

que nous avançons. MM. Weill et Roque reconnaissent que lorsqu'on donne de l'antipyrine à un typhique, les produits toxiques contenus dans les urines sont bien diminués ; mais, ils prétendent que ces produits sont quand même formés dans l'organisme et que si on ne les retrouve pas dans les urines, c'est simplement parce que l'antipyrine empêche le rein de les laisser passer. D'abord, il est encore permis, croyons-nous, de douter qu'un rein à l'état sain soit gêné à ce point par l'antipyrine.

De plus, une expérience de contrôle s'imposait, il aurait fallu montrer que ces produits toxiques existaient réellement dans le sang des malades traités par l'antipyrine. Pour nous, étant donnés les résultats de nos expériences, nous aimons mieux admettre que l'antipyrine a diminué la fabrication même des toxines.

APPENDICE

ACTION DE L'ANTIPYRINE VIS-A-VIS DE LA PROPRIÉTÉ DÉDOUBLANTE DE LA SYNAPTASE SUR L'AMYGDALINE

A. *Première expérience* (1).— Deux quantités égales d'amandes douces furent pilées séparément : l'une avec un gramme d'antipyrine ; l'autre sans aucune addition de cette substance. La poudre ainsi obtenue fut placée dans deux vases à expériences contenant 50^{cc} d'eau et soumise pendant un quart d'heure à la température de 35°. Puis on filtra et on dosa le sucre dans les deux liquides obtenus ; ces liquides ont donné :

1° Liqueur sans antipyrine	0,8015	de glucose pour 100
2° » à 1 gr. »	0,677	» »

B. *Deuxième expérience.* — Cette expérience fut faite de la même façon que l'autre, mais elle porta

(1) Ces expériences auraient dû prendre place au chapitre concernant les diastases, mais elles n'ont été terminées que pendant l'impression de notre travail.

sur une quantité déterminée d'amandes qui fut de 10 gr. et sur 2 gr. d'antipyrine. Les résultats obtenus sont les suivants :

1°	Liqueur sans antipyrine	0,534	de glucosé pour 100
2°	» à 2 gr. »	0,302	» »

C. *Troisième expérience.* — La manière dont on a opéré précédemment a un inconvénient : au moment de la filtration, les amandes pulvérisées se précipitent sur le fond du filtre, entraînant avec elles l'amygdaline qui ne se trouve plus en contact continu avec l'antipyrine totale qui, elle, reste en solution dans le liquide. On a évité cela dans la troisième expérience, ce dont on se rendra compte par la lecture du détail.

100 grammes d'amandes douces pulvérisées sont traitées à la température de 35° par 250^{cc} d'eau, pendant un quart d'heure. On recueille sur un linge le liquide laiteux chargé de synaptase. Quatre doses de 0 gr. 50 d'amygdaline cristallisée sont disposées chacune dans un vase à expérience. 50^{cc} de lait de synaptase additionnés de 50^{cc} d'eau sont versés sur la première dose. Sur la deuxième dose d'amygdaline on verse 50^{cc} de ce même lait additionné de 50^{cc} d'eau renfermant 1 gr. d'antipyrine. Sur la troisième dose d'amygdaline on verse 50^{cc} de lait de synaptase additionné de 50^{cc} d'eau à 5 gr. d'antipyrine. Enfin sur la quatrième dose 50^{cc} de liquide synaptasique additionnés préalablement de 50^{cc} d'eau à 10 grammes d'antipyrine.

Ces liquides ont été laissés, du soir 6 heures au

matin 9 heures, à la température de 10° dans le laboratoire.

Dosées avec la liqueur de Fehling, les diverses liqueurs ont donné :

1° Liqueur témoin	0,57 pour 100 de glucose		
2° — à 1 p. ‰ d'antipyrine	0,53	—	—
3° — 5 — —	0,49	—	—
4° — 10 — —	0,43	—	—

Nous ferons remarquer que, dans cette expérience comme dans les deux autres, les quantités de glucose obtenues sont plus élevées que celles prévues par la théorie ; et cela, en raison de la préexistence du glucose dans les amandes douces employées comme ferment.

Les différences que nous avons constatées sont faibles, bien que se manifestant dans le sens de l'intervention de l'antipyrine.

Pour opérer avec une grande rigueur, il serait nécessaire de faire des essais comparatifs en faisant intervenir la synaptase pure sur l'amygdaline, comme nous avons réalisé l'expérience avec la pepsine sur la fibrine. Bien que nos liquides aient été bouillis et traités par le sous-acétate de plomb avant le dosage avec la liqueur de Fehling, une trace de matière albuminoïde, aleurone ou autre persiste dans les liquides et trouble un peu la marche de la liqueur cupropotassique. La fin de la réduction est assez délicate à saisir.

Toutefois, nous sommes autorisés à conclure de ces expériences que l'antipyrine paralyse l'action de la

synaptase sur l'amygdaline, bien que son intervention soit moins énergique que dans l'action de la pepsine sur les albuminoïdes.

CONCLUSIONS

1° Les pouvoirs antithermique et analgésique de l'antipyrine ne suffisent pas à expliquer son action dans certaines maladies infectieuses. On doit lui accorder une action antiseptique ;

2° L'antipyrine, à la dose de 1 pour 100, retarde considérablement l'action des ferments vivants ; à la dose de 5 pour 100, elle diminue d'une façon notable les produits formés et même peut les réduire à néant ;

3° Aux mêmes doses, elle a les mêmes effets sur les ferments solubles, grâce, sans doute, à une combinaison formée avec les diastases ;

4° Les agents de la putréfaction sont paralysés dans leur action avec une dose de 1 pour 100 ; à 5 pour 100 se forment (avec le sang) des combinaisons chimiques qui restent à déterminer ;

5° A la dose de 1,5 pour 100, elle retarde le développement des microbes ; à la dose de 5 pour 100, elle

l'empêche complètement et atténue de beaucoup leur virulence ;

6° Elle permet à l'organisme de réagir contre l'infection, grâce à son pouvoir antiseptique, aidé de son action sur le système nerveux.

7° Dans quelques maladies infectieuses (rhumatisme, érysipèle, pneumonie), elle a une action que l'on pourrait presque appeler spécifique.

En résumé : Nous avons confirmé dans notre travail l'action antiseptique de l'antipyrine déjà abordée avant nous, mais très superficiellement. Nous avons approfondi son action anti-fermentative à peine effleurée par MM. Brouardel et Loye. Enfin, nous avons découvert, en collaboration avec notre maître, M. le professeur Cazeneuve, l'action spéciale de l'antipyrine sur les ferments solubles, fait dont les conséquences sont très dignes d'intérêt.

Vu, bon à imprimer :

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE :
CAZENEUVE.

Vu, bon à imprimer :

LE DOYEN,
LORTET.

Vu, bon et permis d'imprimer :

LE RECTEUR,
E. CHARLES.

TABLE DES MATIÈRES

	pages
PRÉFACE	5
INTRODUCTION. — Exposé de la question.....	7
CHAPITRE I. — Action de l'antipyrine sur les ferments vivants.....	15
CHAPITRE II. — Action de l'antipyrine sur les ferments so- lubles	33
CHAPITRE III. — Action de l'antipyrine sur la putréfaction..	41
CHAPITRE IV. — Action de l'antipyrine sur certains microbes pathogènes	47
CHAPITRE V. — Action de l'antipyrine sur l'infection	55
CHAPITRE VI. — Résultats cliniques	63
APPENDICE. — Action de l'antipyrine sur l'amygdaline	73
CONCLUSIONS.....	77
